Die Ausscheidung von Adrenalin und Noradrenalin im Harn bei Gesunden, bei Asthma bronchiale, Lungenemphysem und bei Hypertonie

vorgelegt von
Gesine Verbeek
aus Schwäbisch Gmünd

1962

Aus der II. Medizinischen Klinik der Universität München
(Direktor Professor Dr. Dr. G. Bodechtel)

Die Ausscheidung von Adrenalin und Noradrenalin im Harn bei Gesunden, bei Asthma bronchiale, Lungenemphysem und bei Hypertonie.

Inaugural- Dissertation

zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin
verfasst und einer Hohen Medizinischen Fakultät
der Ludwig-Maximilian-Universität zu München

vorgelegt von

Gesine Verbeek
aus Schwäbisch Gmünd

1962

R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München
Berichterstatter: Doz.Dr.Knauff
Mitberichterstatter: Prof. Bodechtel
Dekan: Prof. Seitz
Tag der mündlichen Prüfung: 6.2.1962

Inhaltsverzeichnis
==========

Seite

I. Einleitung 1

II. Methodischer Teil 2

a. Bisherige Möglichkeiten der Catecholamin-Bestimmung 2

b. Gewinnung der Catecholamine aus dem Harn 5

c. Fluorimetrische Bestimmung 7

d. Versuche mit Reinsubstanzen 9

e. Diskussion der Methodik 12

III. Eigene Untersuchungen 13

1. Die Catecholaminausscheidung bei gesunden Versuchspersonen 13

2. Die Catecholaminausscheidung bei Hypertonikern 14

3. Die Catecholaminausscheidung bei Asthma bronchiale und bei Lungenemphysem 17

a. Fragestellung 17

b. Ergebnisse 19

Asthma bronchiale und chronisch asthmoide Bronchitis 19
Lungenemphysem 21
Atmungsphysiologische Ergebnisse. 24

IV. Diskussion der Ergebnisse 26

a. Gesunde Versuchspersonen 26

b. Hypertoniker 27

c. Asthma bronchiale und Lungenemphysem 28

V. Zusammenfassung 30

VI. Literaturverzeichnis 33

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41546810_0005

I. Einleitung

HOLTZ und Mitarb. [58,59] haben als erste im normalen Harn biologisch aktive Catecholamine gefunden. Diese zunächst als "Urosympathin" bezeichneten Stoffe konnten später als Adrenalin, Noradrenalin und Oxytyramin identifiziert werden. Adrenalin stammt hauptsächlich aus dem Nebennierenmark, Noradrenalin aus dem sympathisen Nervensystem [25,31,5o]. Eine vermehrte Produktion dieser Substanzen gibt einen Hinweis auf eine vermehrte Aktivität im sympathico-adrenalen System [27]. Da ihre Ausscheidung in einer festen Beziehung zu ihrer Produktion steht [37], kann die Bestimmung der Catecholamine Adrenalin und Noradrenalin im Harn ein ausreichendes Bild vom Umfang der Freisetzung dieser Stoffe in Nebennieren und sympathischen Nerven vermitteln. Bei den verschiedensten Erkrankungen, wie z.B. Herzinfarkten [41, 7o, 73], manchen Formen der Hypertonie [1o, 36,49, 55, 56, 6o], bakteriellen Infekten [19,4o] wird eine erhöhte Ausscheidung von Adrenalin und Noradrenalin im Harn beobachtet. Auch unter psychischen Belastungen [23, 44] und extremer körperlicher Beanspruchung [22, 34] erscheinen die Catecholamine dort vermehrt.

Beim Asthma bronchiale wurden die Harncatecholamine bisher noch nicht untersucht. In den vorliegenden Versuchen sollte geklärt werden, inwieweit auch diese Erkrankung zu einer erhöhten Ausscheidung von Adrenalin und Noradrenalin im Harn führt. Es wurde daher in einer

Versuchsreihe die tägliche Catécholaminausscheidung bei 23 Patienten mit Asthma bronchiale gemessen. Als Vergleichsgruppe dienten 12 Patienten mit Ateminsuffizienz infolge Lungenemphysem anderer Genese, sowie eine größere Zahl gesunder Individuen verschiedenen Lebensalters und eine Reihe von Patienten mit Hypertonie.

Zur Bestimmung der Catecholamine im Harn wurde ein in Anlehnung an CRAWFORD u. LAW [17] entwickeltes fluorimetrisches Verfahren verwendet, das sich gegenüber biologischen [18,46,59] und colorimetrischen Methoden [13,32] durch größere Empfindlichkeit auszeichnet [28,75].

II. Methodischer Teil

a. Bisherige Möglichkeiten der Catecholaminbestimmung.

Die Bestimmung der Catecholamine im Harn ist für die Klinik von großem Interesse. Sie ist im Harn, der ja in beliebiger Menge zur Verfügung steht, auch leicht durchführbar, während im Blut mit größeren Schwierigkeiten zu rechnen ist. Die Untersuchung des Harnes hat zudem den Vorteil, daß man einen größeren Zeitraum überblickt und von Zufälligkeiten während der Blutentnahme unabhängig ist. Allerdings wird die Beurteilung dadurch erschwert, daß nur ein verhältnismäßig geringer Prozentsatz der Catecholamine als solche im Harn erscheinen. Die Hauptmenge wird im

Organismus durch O-Methylierung und oxydative Desaminierung abgebaut und als 3-Methoxy-4-Hydroxymandelsäure ausgeschieden [1,4,5,52,64,74]. Diese Substanz ist das gemeinsame Endprodukt der Catecholamine. Ihre Bestimmung ist zwar ziemlich einfach [1,47,76], gestattet aber keine Aussage über das Verhältnis der verschiedenen Catecholamine zueinander. Für manche klinische Fragestellungen bleibt daher die getrennte Erfassung von Adrenalin, Noradrenalin und Oxytyramin wünschenswert. Da jedoch die Höhe ihrer Ausscheidung in einem festen Verhältnis zu ihrer Bildung steht [37], gestattet auch die Bestimmung von Adrenalin und Noradrenalin im Harn eine Aussage über den Umfang der Produktion dieser Stoffe im Organismus [37].

Bisher bediente man sich zum quantitativen Nachweis der Harncatecholamine meist pharmakologischer Methoden. Entsprechende Verfahren wurden von HOLTZ [59], von GADDUM [45,46] und anderen [15,18,26] beschrieben und haben sich für viele wissenschaftliche Fragestellungen sehr bewährt. Da sie eine gewisse Erfahrung, technische und personelle Hilfsmittel voraussetzen, ist ihre Anwendung im klinischen Routinebetrieb begrenzt.

Die dort mehr bevorzugten biochemischen Methoden sind gleichfalls von unterschiedlichem Wert. Wesentlich empfindlicher als die früher meist verwendeten colorimetrischen Verfahren [13,32] ist die fluorimetrische Bestimmung, die auf die Arbeiten von EHRLEN [21] und von LUND [67,68] zurückgeht. Diese erhielten durch Oxydation von

Adrenalin zu Adrenochrom und nachfolgende Zugabe von Alkali stark fluoreszierende Trihydroxyindole, deren Fluoreszenz durch Ascorbinsäure stabilisiert werden konnte. LUND [67,68] hat sie rein dargestellt und als Adrenolutin bzw. Noradrenolutin bezeichnet. Die unterschiedliche Oxydierbarkeit von Adrenalin und Noradrenalin in saurem und neutralem Milieu gestattet ihre getrennte Erfassung [29,30,68]. Bei einem ph-Wert zwischen 6 und 8 werden beide Substanzen vollständig oxydiert, während bei ph 3 Adrenalin vollständig, jedoch nur 4 - 5% des Noradrenalins oxydiert werden. Gegenüber einem Verfahren von WELL-MALHERBE u. BONE [78-80], das auf der Bildung fluoreszierender Kondensationsprodukte der Catecholamine mit Äthylendiamin beruht [69], hat die Trihydroxyindolmethode den Vorteil hoher Spezifität [8,28].

Obwohl fluorimetrische Bestimmungsmöglichkeiten seit längerer Zeit bekannt sind [17,27-30,67,68], hat sich bisher noch keine Methode allgemein durchgesetzt. Das in dieser Arbeit beschriebene Vorgehen wurde in Anlehnung an das Verfahren von CRAWFORD u. LAW [17] entwickelt, die die Catecholamine an einen Ionenaustauscher adsorbiert, mit guter Ausbeute wiedergewonnen und nach LUND [67,68] fluorimetrisch bestimmt haben. Mit der Originalmethode waren jedoch trotz ausgedehnter Versuche keine reproduzierbaren Ergebnisse zu erzielen. Sie wurde daher in wesentlichen Punkten modifiziert und

in zahlreichen Testversuchen auf Reproduzierbarkeit, Streuung und Fehlermöglichkeiten geprüft. Dabei wurde die Methode auf die Erfassung der direkt bestimmbaren freien Catecholamine beschränkt. Zur Bestimmung der gebundenen Catecholamine müsste der Harn vorher mit Säure hydrolysiert werden [35].

b. Gewinnung der Catecholamine aus dem Harn

Der 24-Std.-Harn wird gesammelt und gemessen. Dem Sammelgefäß wird als Antioxydans und Stabilisator vorher eine Lösung von 3oo mg Ascorbinsäure in 2 ml conc. HCL und lo ml ln HCL zugesetzt. Der angesäuerte und durch den hohen Ascorbinsäurezusatz vor Oxydation geschützte Harn kann, wie Kontrollversuche ergaben, im Kühlraum (0^{o} C) bis zu 14 Tagen aufgehoben werden, ohne daß ein Catecholaminverlust eintritt. Ein ph-Wert über 3 oder ein geringerer Ascorbinsäurezusatz führt dagegen bei längerem Stehen zu beachtlichen Verlusten.

Eine Harnprobe von 15o ml wird filtriert (wenn nötig zweimal) und mit loo ml destillierten Wassers verdünnt. Nach Zugabe von weiteren 2oo mg Ascorbinsäure wird der ph-Wert mit 2n NAOH auf ph 7,o eingestellt und die Lösung durch eine Schlauchpumpe gleichmäßig und mit konstantem Druck auf eine 25 cm lange, mit Glasfritte versehene Ionenaustauschersäule von 11 mm lichter Weite gepumpt (Durchflussgeschwindigkeit 2 ml/min). Die Catecholamine werden dabei vom Austauscher fest adsorbiert. Es wurde der schwach saure, nach

CRAWFORD u. LAW [17] aufgearbeitete Kationenaustauscher Amberlite IRC-5o verwendet, der sich auch schon zur Trennung der basischen Aminosäuren hervorragend bewährt hätte [63] (partikelgröße 1oo - 2oo mesh). Eine Säuleinfüllung ist höchstens viermal verwendbar, da sie allmählich zusammensintert und so hart wird, daß die Untersuchungsflüssigkeit nur noch mit hohem Druck hindurchgepumpt werden kann.

Die Elution der Säule wird mit 5o ml Na-Phosphatpuffer (ph 7) begonnen und mit 7o - 1oo ml destillierten Wassers solange fortgesetzt, bis die Harnfarbstoffe eluiert sind. Ihre vollständige Entfernung ist notwendig, da bereits Spuren bei der späteren Alkalizugabe eine Trübung und Niederschlagsbildung verursachen, die die fluorimetrische Bestimmung beeinträchtigen. Nach der Entfernung der Farbstoffe wird die Elution mit 3o ml 2n H_2SO_4 und danach mit o,o1 H_2SO_4 fortgesetzt (Durchflussgeschwindigkeit o,5 ml/min). Bereits nach 15 ml H_2SO_4, wenn der ph-Umschlag im Eluat erfolgt, verlassen die ersten fluoreszierenden Substanzen die Austauschersäule. Die Elution wird jetzt für eine Std. unterbrochen. Ein längerer Kontakt zwischen der stark sauren Lösung und dem Austauscher gestattet nämlich, die zur vollständigen Elution benötigte Säuremenge sehr klein zu halten. Nach 4o - 5o ml Säure ist die Elution beendet. Die Catecholamine befinden sich in den ersten 3o ml Eluat nach dem ph-Umschlag. Diese Fraktion wird aufgefangen. Sie hat ein ph von 1,5. Nachdem ihr ph-Wert mit

2n NAOH auf ph bis 6 eingestellt ist, kann sie unmittelbar zur fluorimetrischen Bestimmung verwendet werden. Nur bei sehr niederen Catecholaminkonzentrationen (unter o,25 /ug/ml Eluat) ist eine vorherige Einengung erforderlich. Hierzu wird die catecholaminhaltige Fraktion zunächst durch Zugabe des doppelten Volumens Aceton entsalzt, das Gemisch einige Std. im Kühlraum (0° C) stehen gelassen, danach filtriert und das Filtrat über einer Brücke im Vakuum eingeengt. Dabei ist nach Kontrollversuchen mit einem Verlust von durchschnittlich 3% zu rechnen.

Die Austauschersäule kann nach der Analyse mit 250 ml o,2m Phosphatpuffer von ph 6,5 (Durchflussgeschwindigkeit 2 ml/min) regeneriert werden. Unmittelbar vor neuem Gebrauch werden weitere 50 ml Phosphatpuffer ph 7,o hindurchgepumpt. Diese Bedingungen müssen zur Erzielung reproduzierbarer Ergebnisse streng eingehalten werden.

c. Fluorimetrische Bestimmung

Zur allgemeinen Bestimmung von Adrenalin und Noradrenalin als Gesamtcatecholamine werden 2 ml des Eluates in einem Zentrifugenröhrchen mit o,2m Phosphatpuffer ph 6,5 auf 5 ml verdünnt. Nach Zusatz von loo mg Braunstein wird die Lösung 3o sec kräftig geschüttelt und dann 3o - 45 sec bei 18oo U/min zentrifugiert. Vom Überstand werden 2 ml in eine Küvette pipettiert und o,o4 ml 1%ige Ascorbeinsäure, danach o,4 ml 2o%ige NAOH

hinzugegeben. Diese Lösung wird durch Umschütteln gemischt und ihre Fluoreszenz bestimmt. Es wurde das Photometer Eppendorf mit Fluoreszenzzusatz (Primärfilter 405 m/u, Sekundärfilter 500 - 3000 m/u) benutzt und stets gegen einen Glasstandard gemessen, der auf 100 Skalenteile des Galvanometers eingestellt war. Die Ablesung am Galvanometer erfolgte alle 30 sec, bis das Fluoreszenzmaximum überschritten war. Der höchste Galvanometerausschlag bezeichnet die maximale Fluoreszenzintensität der beiden Substanzen Adrenolutin und Noradrenolutin.

Eine weitere Eluatprobe von 2 ml dient zur Bestimmung von Adrenalin. Das technische Vorgehen blieb das gleiche. Es muss jedoch in stärker säurem Milieu gearbeitet und ein Na-Phosphatpuffer von ph 3,5 verwendet werden. Hierbei wird Adrenalin vollständig, Noradrenalin jedoch nur zu etwa 5% oxydiert. Da sich überdies Adrenolutin gegenüber Noradrenolutin durch eine weit stärkere Fluoreszenzintensität auszeichnet, kann der am Galvanometer abgelesene Wert ohne großen Fehler auf Adrenalin bezogen werden [68]. Der Gehalt an Noradrenalin ergibt sich aus der Differenz der Gesamtcatecholamine und des Adrenalins. Die Ausscheidung von Oxytryamin kann bei beiden Bestimmungen vernachlässigt werden [8]. Unter den geschilderten Bedingungen ist seine Fluoreszenz sehr schwach und hauptsächlich im UV-Bereich (Maximum bei λ = 366 m/u [8,14]) gelegen. Durch die gewählte Filterkombination wird sie fast vollständig ausgeblendet.

Alle erhaltenen Werte werden auf eine Eichkurve mit Reinsubstanzen bezogen.

d. Versuche mit Reinsubstanzen.

Die Fluoreszenzintensität und die Entwicklung des Fluoreszenzmaximums von Adrenalin und Noradrenalin wurde durch zahlreiche Testversuche mit eingewogenen Mengen von Adrenalin und Noradrenalin in schwach saurer, wässriger Lösung geprüft. In guter Übereinstimmung mit der Literatur [28-30,50] wurde für Adrenolutin stets eine 2 1/2 mal grössere maximale Fluoreszenzintensität als für Noradrenolutin erhalten (Abb.1). Auch die zeitliche Entwicklung der Fluoreszenz beider Substanzen war verschieden. Das Maximum der Adrenolutinfluoreszenz wurde bereits 3o - 6o sec nach Zugabe der Natronlauge erreicht und liess dann langsam nach. Noradrenolutin erreichte dagegen erst nach ungefähr 4 min sein Fluoreszenzmaximum. Auch hier sank die Intensität danach wieder langsam ab. Nach 3o min war die Fluoreszenzstrahlung beider Substanzen um etwa 20% zurückgegangen (Abb.1), während sie nach anderen Methoden bis zu einer Stunde stabil sein soll [28]. Bei dem hier geschilderten Vorgehen muss daher unbedingt in den ersten Minuten abgelesen werden.

Ohne Zusatz von Ascorbinsäure sank die Fluoreszenz für Adrenolutin bereits nach 4 - 5 min, für Noradrenolutin nach 2o min auf einen konstanten Endwert (Abb.1), der als Leerwert der Lösung angesehen werden kann. Für die Bestimmung der Gesamtcatecholamine bleibt es ohne Be-

deutung, ob der Leerwert bei ph 6,5 oder ph 3,5 ermittelt wird. Da bei ph 3,5 der Fluoreszenzabfall von Adrenolutin jedoch bereits nach 4 min erfolgt und aus Noradrenolutin keine Fluoreszenzprodukte entstehen, bestimmt man den Leerwert zweckmässigerweise bei ph 3,5. Bei ph 6,5 müsste dagegen der Abfall auch der Noradrenolutinfluoreszenz abgewartet werden, der erst nach 20 min vollständig ist.

Mit steigender Konzentration der Catecholamine steigt die Fluoreszenzintensität linear an. Bei Reihenbestimmungen mit Adrenalin- und Noradrenalinkonzentrationen von o,ol - o,6 /ug/ml destillierten Wassers wurde eine Gerade erhalten (Abb.2), die als Eichkurve zur Bestimmung unbekannter Lösungen verwendet werden kann. Die Streuung der Einzelwerte beträgt dabei durchschnittlich ± 1,2% der eingewogenen Menge.

Wurden eingewogene Adrenalinlösungen (o,1 bis 1 /ug/ml) in destilliertem Wasser dem gesamten Aufarbeitungsverfahren unterworfen, konnten durchschnittlich 87 ± 10% des zugesetzten Adrenalins (neun Versuche) wiedergewonnen werden. Bei Wiedergewinnungsversuchen mit 2 - loo /ug reinem Adrenalin oder Noradrenalin, das einem grösseren Harnvolumen zugesetzt wurde, konnten 82 ± 9% des Adrenalins (25 Versuche) und 9o ± 13% des Noradrenalins (sechs Versuche) wiedergefunden werden. Wurden Gemische beider Substanzen in unterschiedlichem Mischungsverhältnis verwendet, dann betrug die wiedergefundene Menge

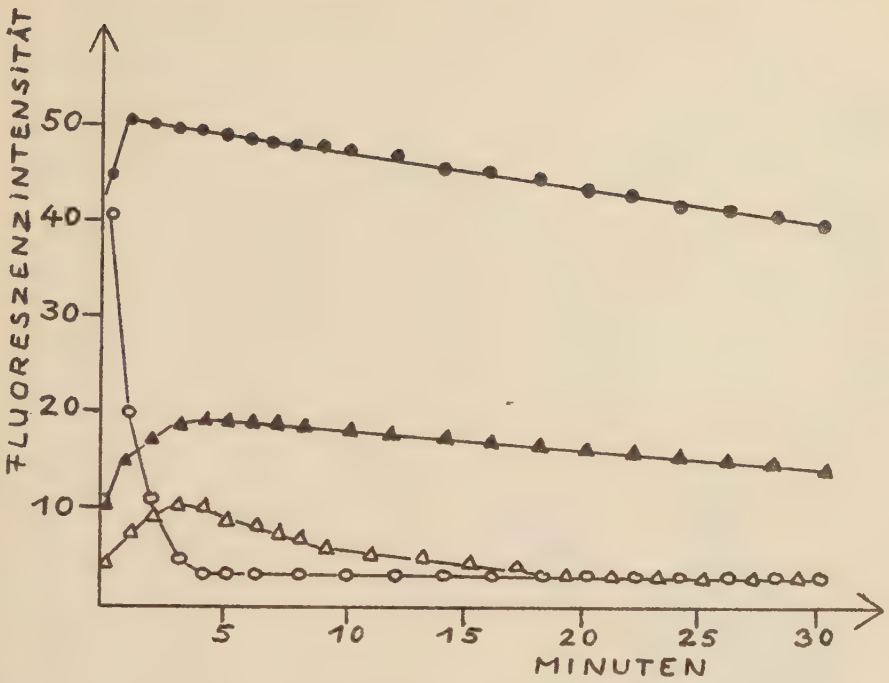

Abb.1: Zeitlicher Verlauf der Fluoreszenzintensität von Adrenolutin (• • •) und Noradrenolutin (▲ ▲ ▲) mit Ascorbinsäurezusatz und ohne Ascorbinsäure (Adrenolutin o o o, Noradrenolutin △ △ △).

91 ± 7% des zugesetzten Adrenalins und 84 ± 10% des zugesetzten Noradrenalins (zwölf Versuche).

Adrenalin, Noradrenalin oder Gemische beider Substanzen können also im Harn mit der gleichen Genauigkeit bestimmt werden wie in destilliertem Wasser. Bei Versuchen mit Harn müssen die primär dort vorhandenen Catecholomine vorher zerstört werden. Dies gelingt durch längeres Kochen mit Natronlauge. Bei fünf Leerversuchen mit so vorbehandeltem Harn konnte in keinem Fall eine Fluoreszenz durch Adrenalin oder Noradrenalin nachge-

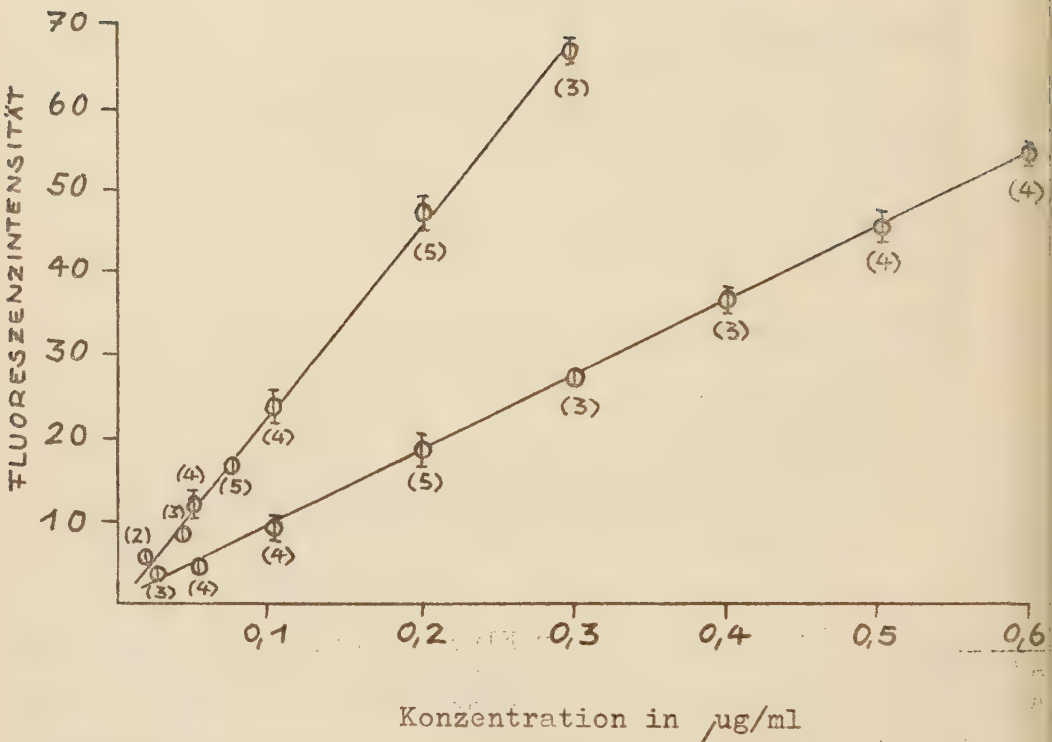

Abb.2: Linearer Anstieg der Fluoreszenzintensität von Adrenolutin (obere Kurve) und Noradrenolutin (untere Kurve) bei steigenden Konzentrationen. Es sind die Mittelwerte und die Streubreite angegeben. Zahl der Versuche in Klammern.

wiesen werden.

e. Diskussion der Methodik

Das in dieser Arbeit beschriebene fluorimetrische Bestimmungsverfahren ist gegenüber früheren pharmakologischen und colorimetrischen Methoden wesentlich empfindlicher. Dies hat den Vorteil, dass komplizierte

und verlustreiche Anreicherungsverfahren wegfallen. Die am Austauscher adsorbierten Catecholamine können fast vollständig wieder eluiert und direkt im Eluat bestimmt werden. Die Verwendung moderner Ionenaustauscher scheint dabei wesentlich geringere Unsicherheitsfaktoren zu ergeben als die Adsorption an Aluminiumhydroxyd [17,80], insbesondere, wenn die Durchflussgeschwindigkeit der Säule durch eine Schlauchpumpe konstant gehalten wird. Die vorliegende Methodik gestattet daher, etwa 90% einer vorher dem Harn zugesetzten Menge der Reinsubstanzen wiederzugewinnen gegenüber nur 40-80% nach anderen Verfahren [9,20,33,50,59,61,71]. Die Fehlerbreite dieser Methodik ist ebenfalls geringer als bei bisherigen Verfahren, jedoch müssen alle Arbeitsgänge genau standardisiert und das geschilderte Vorgehen streng eingehalten werden.

III. Eigene Untersuchungen

1. Die Catecholaminausscheidung bei gesunden Versuchspersonen

Bei 25 gesunden Versuchspersonen im Alter von 15-45 Jahren wurde die tägliche Ausscheidung der Catecholamine untersucht. Die meisten der Versuchspersonen hielten leichte Bettruhe ein und leisteten nur geringe Muskelarbeit. Es wurde ferner streng darauf geachtet, daß sie während der Harnsammelperiode keine Vitamine der B-Gruppe erhielten, deren Eigenfluoreszenz die

fluorimetrische Bestimmung der Catecholamine beeinträchtigen kann [19,50].

Im Durchschnitt wurden täglich 39,6 µg Gesamtcatecholamine ausgeschieden, davon 9,2 ± 4,3 µg als Adrenalin und 3o,4 ± 11,7 µg als Noradrenalin. Zwischen männlichen und weiblichen Versuchspersonen waren keine signifikanten Unterschiede nachweisbar, auch wurde keine deutliche Abhängigkeit vom Lebensalter gefunden (vgl.Tab.1).

Geschlecht	Lebensalter		
	15-25 Jahre	25-35 Jahre	35-45 Jahre
männlich	9,8 ±3,6	10,3±3,3	6,3 ± 3,2
	31,3 ± 10,8	35,3 ± 18,2	24,o ± 14,5
weiblich	7,9 ± 5,6	1o,o ± 4,3	9,6 ± 3,6
	27,o ± 12,5	28,8 ± 5,2	32,5 ± 9,1

Tab.1: Tägliche Ausscheidung von Adrenalin (oberer Wert) und Noradrenalin (unterer Wert) in µg bei verschiedenen Altersgruppen männlicher und weiblicher Versuchspersonen. Mittelwerte und Standardabweichung sind anzugeben.

2. Die Catecholaminausscheidung bei Patienten mit Hypertonie verschiedener Genese.

Die Durchschnittswerte von 18 Patienten mit Hypertonie,

jedoch ohne Neigung zu Lungenödem oder Asthma cardiale, sollen ebenfalls kurz mitgeteilt werden. 13 Patienten dieser Gruppe zeigten krisenhaft auftretende Blutdrucksteigerungen. Der Ruhe-Blutdruck war dabei entweder normal oder ebenfalls erhöht. Meist handelte es sich um vegetativ labile, jugendliche Patienten. Bei 5 Fällen bestand ein fixierter essentieller Hypertonus ohne Herzinsuffizienz (Blutdruck 175 - 250 mm Hg systolisch und 1o5 - 15o mm Hg diastolisch). Die meisten Harne dieser Gruppe wurden zur Untersuchung überbracht, da klinisch die Vermutungsdiagnose Phäochromozytom bestand.

Die Durchschnittswerte für Adrenalin unterschieden sich mit 16,o ± 7 /ug signifikant vom Durchschnittswert der Normalpersonen (Zufallswahrscheinlichkeit < 1:1ooo). Bei Noradrenalin lag der Durchschnittswert mit 69,5 ± 5o /ug ebenfalls deutlich über dem Durchschnitt gesunder Versuchspersonen. Dieser Unterschied war jedoch nach dem t-Test weniger signifikant (Zufallswahrscheinlichkeit > 1:5o). Die individuelle Streuung der Werte dieser Gruppe war beachtlich. Für Adrenalin wurden 2 - 3o /ug und für Noradrenalin 19 - 188 /ug gefunden. Dabei lagen 8 von 18 Adrenalinwerten und 5 von 18 Noradrenalinwerten ausserhalb des 2-Sigma-Bereiches der Normalpersonen. 11 Adrenalinwerte und 10 Noradrenalinwerte lagen ausserhalb des einfachen Sigma-Bereiches der Normalpersonen (vgl. Abb.3).

Eine strenge Korrelation zwischen der Höhe des systolischen oder diastolischen Blutdrucks und der Catecholaminausscheidung konnte nicht nachgewiesen werden. Das

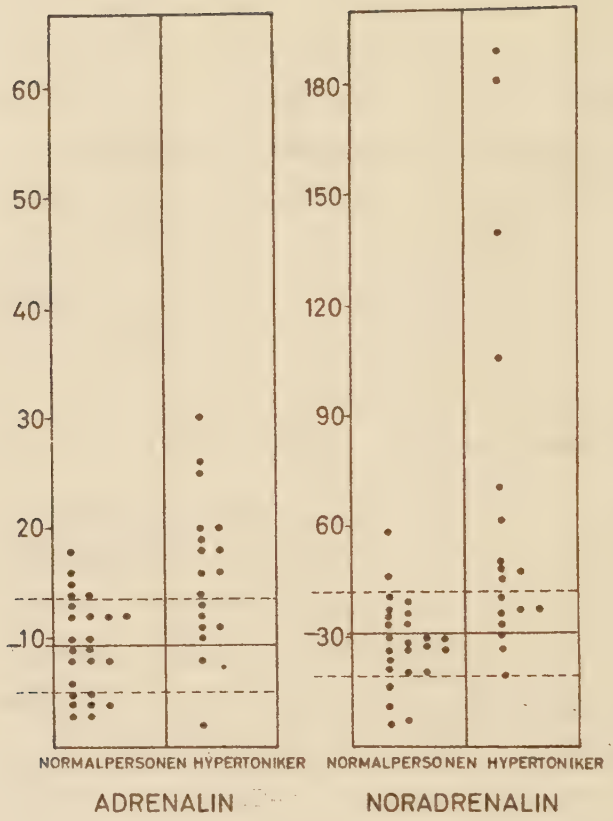

Abb.3: Tägliche Ausscheidung von Adrenalin und Noradrenalin bei Normalpersonen und bei Patienten mit Hypertonie. Der Durchschnittswert der Normalpersonen wird durch eine einfache Linie, die einfache Sigma-Abweichung durch gestrichelte Linien gekennzeichnet. Wertangabe in ug/24 Std. Beide Substanzen wurden von der Gruppe der Hypertoniker etwas vermehrt ausgeschieden.

Verhältnis von Adrenalin zu Noradrenalin war mit 1:4 nur wenig verändert. Lediglich bei fünf Fällen, bei denen eine stärkere Vermehrung der Gesamtcatecholamine mit Werten bis zu 2o7 /ug/die beobachtet wurde, ergab sich eine deutlichere Verschiebung zugunsten des Noradrenalins. Die klinische Verdachtsdiagnose Phäochromocytom konnte in keinem Fall durch den Nachweis einer entsprechend erhöhten Catecholaminausscheidung oder durch andere objektive Untersuchungsergebnisse bestätigt werden.

3. Die Catecholaminausscheidung bei Asthma bronchiale und bei Lungenemphysem

a. Fragestellung

Bei Herzinfarkten [41,70,73], manchen Formen der Hypertonie [10,36,49,55,56,60], Schwangerschaftseklampsie [56], [57], bakteriellen Infekten [19,40], nach größeren Blutverlusten [48], Verbrennungen [11], Einwirkung von Röntgenstrahlen [53] und anderen Schäden [11], wird eine erhöhte Ausscheidung von Adrenalin und Noradrenalin im Harn beobachtet. Auch unter psychischen Belastungen [23,44] und extremer körperlicher Beanspruchung [22, 34] erscheinen die Catecholamine dort vermehrt.

Beim Asthma bronchiale wurden die Harncatecholamine bisher noch nicht untersucht. Es war auch hier eine Erhöhung zu erwarten, da diese Erkrankung als Folge anfallsweiser Bronchialobstruktionen eine schwere körperliche und seelische Belastung darstellt. Darüber hinaus wäre hier eine humorale Gegenregulation mit

vermehrter Produktion der broncholytisch wirkenden Sympathicus-Überträgerstoffe vorstellbar. Es wurde daher bei therapeutisch unbeeinflussten Patienten mit Asthma bronchiale oder chronisch asthmoider Bronchitis die täglich ausgeschiedene Catecholaminmenge gemessen.

Unter Asthma bronchiale soll hierbei ein Krankheitsbild verstanden werden, bei dem seit Krankheitsbeginn anfallsweise, funktionell bronchospastische oder entzündliche Obstruktionen der Bronchiolen und Bronchien 2. und 3.Ordnung im Vordergrund stehen. Als chronisch asthmoide Bronchitis wird dagegen im Rahmen dieser Arbeit eine chronische Entzündung der Bronchialschleimhaut bezeichnet mit anamnestischen und klinischen Zeichen diffuser Bronchialverengung, aber ohne Anfallgeschehen.

Ausserdem wurde bei 12 Kranken mit Lungenemphysem und respiratorischer Insuffizienz, jedoch ohne klinische Evidenz von diffusen Bronchialverschlüssen die Catecholaminausscheidung geprüft. Damit sollte geklärt werden, wie weit bereits eine schwere respiratorische Insuffizienz als solche die tägliche Catecholaminausscheidung beeinflussen kann. Bei den meisten der Patienten wurde die Lungenfunktion durch objektive spirographische und blutgasanalytische Untersuchungen geprüft.

Die spirographischen und blutgasanalytischen Untersuchungen wurden im atmungsphysiologischen Labor von Herrn Dr.Fruhmann ausgeführt. Ich danke Herrn Dr.Fruhmann für die freundliche Genehmigung, seine Ergebnisse in dieser Arbeit verwerten zu dürfen. Einzelheiten der verwendeten Methodik (2,3,6,7,16,42,43).

b. Ergebnisse

∝) Asthma bronchiale und chronisch asthmoide Bronchitis

Bei 14 an Asthma erkrankten Patienten wurde die tägliche Ausscheidung von Adrenalin und Noradrenalin - zum Teil mehrmals - bestimmt. Gegenüber dem Kollektiv von 25 gesunden Versuchspersonen wurde bei fast allen Patienten eine stark vermehrte Ausscheidung von Noradrenalin mit einem Durchschnittswert von 159±73 /ug pro die (Normalwert 30,4 ± 11,7 /ug/die) gefunden. Auch die Adrenalinausscheidung war mit durchschnittlich 24±16 /ug/die deutlich erhöht (Normalwert 9,2± 4,3 /ug/die). Der Unterschied zu Normalpersonen ist für beide Substanzen statistisch hoch signifikant (Zufallswahrscheinlichkeit nach dem t-Test<1:1ooo). Da die Mehrausscheidung von Noradrenalin wesentlich über die des Adrenalins hinausging, verschob sich das normale Verhältnis von Adrenalin zu Noradrenalin von 1:3,3 zugunsten von Noradrenalin auf 1:6.

Da es einen wesentlichen Unterschied ausmachte, ob in die Harnsammelperiode selbst ein akuter schwerer Anfall fiel oder nicht, wurde diese Gruppe weiter unterteilt. Im anfallsfreien Intervall wurde bei 11 Asthmatikern durchschnittlich 23±13 /ug Adrenalin und 131±52 /ug Noradrenalin gefunden. Fiel dagegen in die Harnsammelperiode ein akuter, schwerer Asthmaanfall, der aber noch keine Aludrin- oder Suprareninmedikation notwendig machte, kam es zu einer extrem erhöhten Produktion von Noradrenalin, häufig auch von Adrenalin.

Bei 6 Patienten, bei denen während der Harnsammelperiode ein Anfall beobachtet wurde, betrug die täglich ausgeschiedene Catecholaminmenge durchschnittlich 26,5 ± 18 /ug Adrenalin und 228 ± 82 /ug Noradrenalin. Für beide Patientengruppen und für beide Substanzen ist die Abweichung vom Durchschnitt der Normalpersonen statistisch signifikant (Zufallswahrscheinlichkeit <1:1000).

Bei 2 Patienten konnte die Ausscheidung im Längsschnitt untersucht werden. Im ersten Fall stieg sie während eines Anfalls auf 31 /ug/24 Std. Adrenalin und 310 /ug/24 Std. Noradrenalin. Bei diesem Patienten war das Adrenalin-Noradrenalin-Verhältnis durchschnittlich auf 1:8,6, in einem Fall sogar bis auf 1:10 verschoben. 14 Tage später, nach klinischer Besserung des Asthmas, war die täglich ausgeschiedene Catecholaminmenge auf etwa 10% dieses Wertes zurückgegangen und lag im Normbereich. Bei dem zweiten Patienten betrug die tägliche Gesamtausscheidung zunächst 76 /ug. Nach einer Woche wurde nach einem Anfall ein 6 mal höherer Wert von 223 /ug bestimmt. Am nächsten Tag war die Ausscheidung auf 195 /ug zurückgegangen. Die Catecholaminmenge im Harn ging auch bei diesem Patienten der Schwere des Asthmas parallel.

In einer zweiten Gruppe wurden Patienten mit chronisch asthmoider Bronchitis zusammengefasst. Bei diesen Patienten bestanden klinisch die Zeichen der chronisch entzündlichen oder funktionell spastischen Bronchialverengung, ohne häufige Asthmaanfälle. Gegenüber den aus-

gesprochenen Asthmatikern war die Catecholaminausscheidung dieser Patienten deutlich geringer. Die Durchschnittswerte liegen mit 18 ± 5 /ug für Adrenalin und 63 ± 34 /ug für Noradrenalin jedoch noch um etwa 100% über dem Durchschnitt des früher untersuchten Kollektives gesunder Versuchspersonen (Tab.2). Der Unterschied ist für beide Substanzen statistisch signifikant. (Zufallswahrscheinlichkeit <1:1000). Tab.2 gibt eine Übersicht über die Catecholaminwerte dieser Gruppen, zusammen mit den Normalwerten.

β) Lungenemphysem

Als Vergleich zu den Asthmapatienten wurde die Catecholaminausscheidung von 12 Patienten mit Lungenemphysem ohne klinischen Asthmabefund untersucht. Es war auch hier die tägliche Adrenalinausscheidung mit 17 ± 7 /ug leicht erhöht (Zufallswahrscheinlichkeit < 1:1000). Die ausgeschiedene Noradrenalinmenge lag mit 51 ± 32 /ug ebenfalls über dem Normalwert (Zufallswahrscheinlichkeit <1:100). Das Verhältnis von Adrenalin zu Noradrenalin war mit 1:3 jedoch meist normal. Gegenüber den Asthmapatienten ist die beobachtete Mehrausscheidung im allgemeinen wesentlich geringer (vgl.Abb.4 a und b). Auch schwanken die Werte entsprechend dem Erkrankungsausmass und der Schwere der funktionellen Einschränkung in ziemlich weiten Grenzen.

	Asthma bronchiale		chronisch asthmoide Bronchitis	Emphysem	Normal
	mit Anfall während der Sammelperiode (6)	ohne Anfall während der Sammelperiode (11)	(9)	(12)	(25)
Adrenalin	26 11 - 64	23 1o - 6o	18 1o - 27	17 6 - 28	9 3 - 18
Noradrenalin	228 117 - 31o	131 73 - 23o	63 25 - 146	51 24 - 12o	3o 6 - 58

Tab. 2: Tägliche Ausscheidung von Adrenalin und Noradrenalin in /ug (Mittelwerte und Streubreite) bei Patienten mit Asthma bronchiale (mit oder ohne Anfall während der Harnsammelperiode), chronisch asthmoider Bronchitis, Lungenemphysem ohne klinischen Asthmabefund und Normalpersonen.

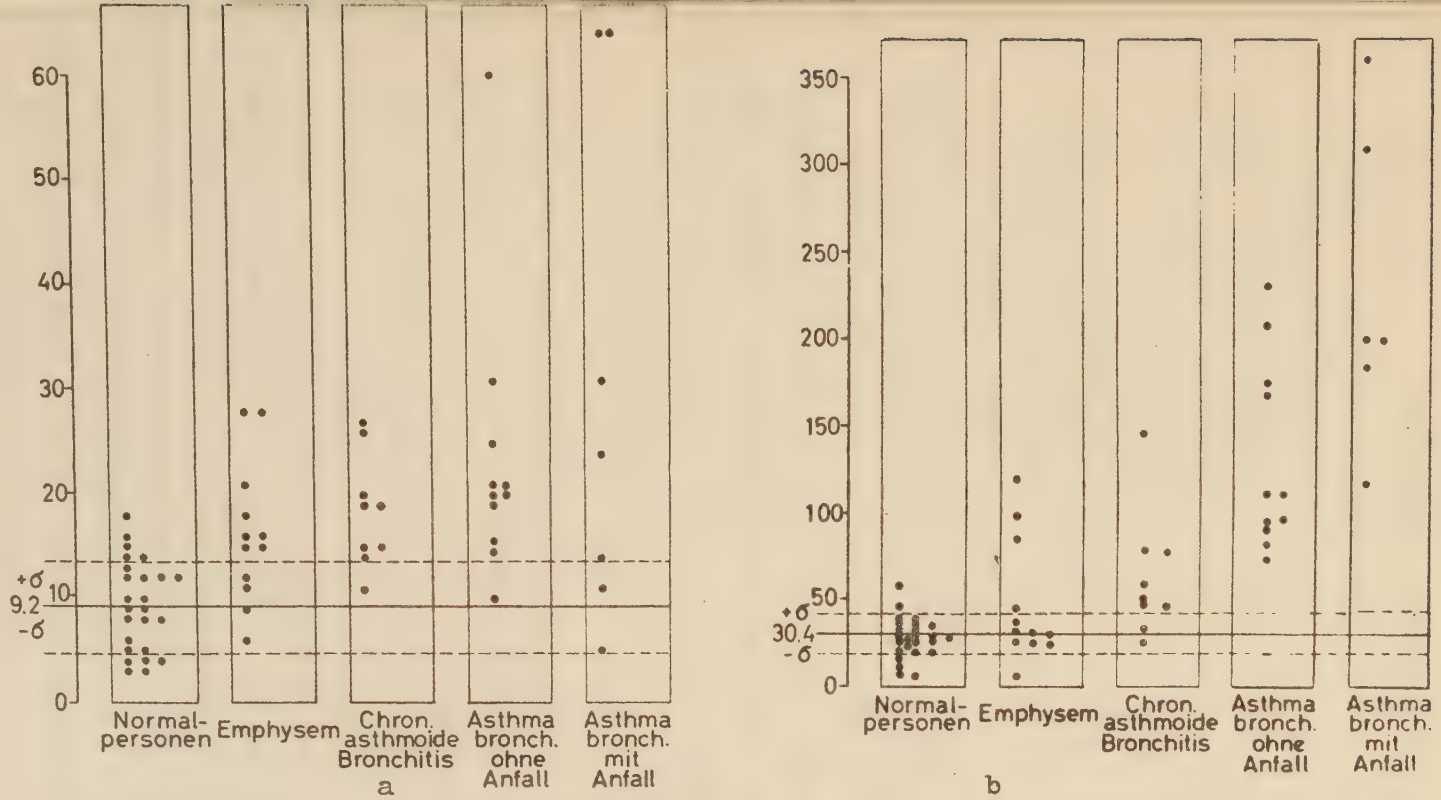

Abb. 4: Tägliche Ausscheidung von Adrenalin (a) und Noradrenalin (b) bei Normalpersonen, bei Patienten mit Lungenemphysem ohne klinische Zeichen von Asthma, bei Patienten mit chronisch asthmoider Bronchitis und mit Asthma bronchiale (ohne und mit Asthmaanfall während der Harnsammelperiode). Der Mittelwert der Normalpersonen ist durch eine einfache Linie, die Sigmaabweichung durch gestrichelte Linien gekennzeichnet.

) Atmungsphysiologische Ergebnisse

Nach klinischen Gesichtspunkten beurteilt, ergibt sich insgesamt eine Abhängigkeit der Catecholaminausscheidung von der Schwere der Erkrankung. Es wurde versucht, diese Zuordnung durch Verwendung von atmungsphysiologischen Einzelmesswerten zu präzisieren.

Bei 11 untersuchten Patienten mit Lungenasthma näherten sich im Durchschnitt Vitalkapazität und Atemgrenzwert umsomehr dem theoretischen Normwert, jemehr Noradrenalin im Harn ausgeschieden wurde (vgl.Abb. 5a). Die Grössen von Vitalkapazität und maximalem Atemminutenvolumen erscheinen bei 8 untersuchten Emphysematikern verglichen mit den Befunden bei den Asthmatikern in umgekehrter Zuordnung zu Höhe der Catecholaminausscheidung. Noradrenalin wurde bei jenen Patienten am meisten abgegeben, die niedere Werte für Vitalkapazität und Atemgrenzwert aufgewiesen haben (vgl.Abb. 5b).

Blutgasanalytische Ergebnisse konnten aus technischen Gründen nur bei 5 Asthmatikern und bei 3 Emphysematikern gewonnen werden. Es scheint sich bei diesem Kollektiv eine Zunahme der Catecholaminausscheidung mit der Verminderung der Sauerstoffsättigung, der Erhöhung des Kohlensäurepartialdruckes und des Standardbikarbonates im arteriellen Blut zu ergeben, wobei die Emphysematiker die stärkeren blutgasanalytischen Veränderungen zeigen. Die alveolare Sauerstoffspannung, der alveolar-arterielle Sauerstoffdruckgradient und das ph konnten auch nicht schätzungsweise in eine Beziehung zu den gemessenen Catecholaminwerten gebracht werden.

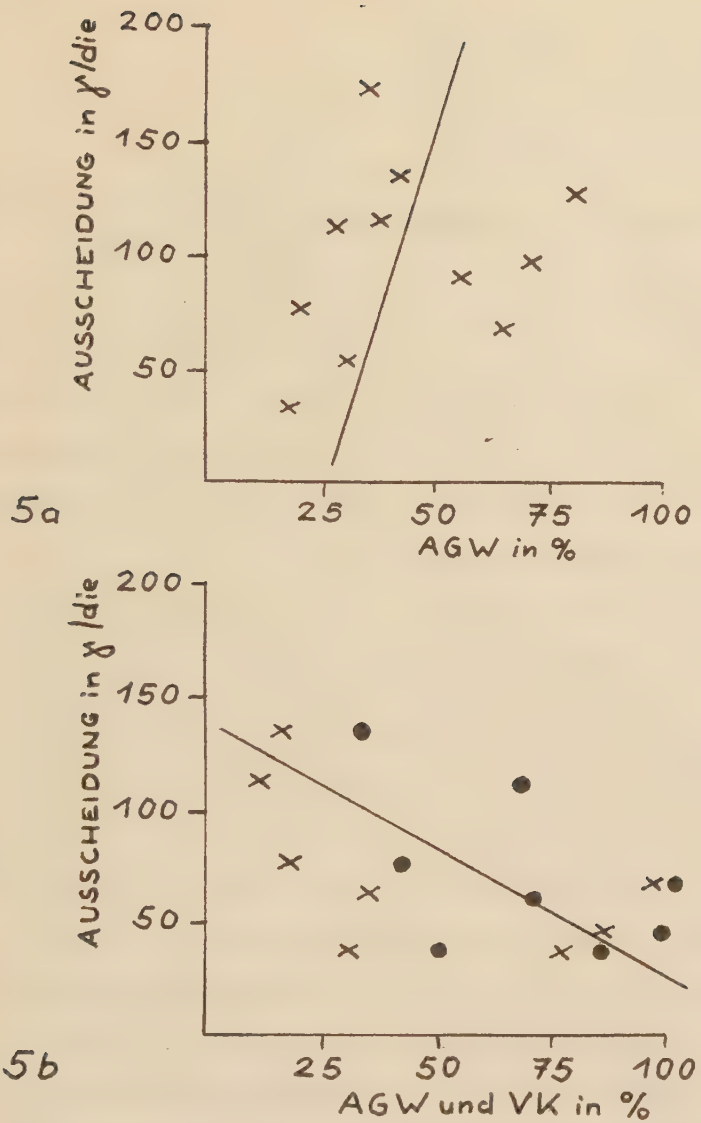

Abb. 5: Beziehung zwischen täglicher Catecholaminausscheidung und Ventilationstesten bei Asthmatikern (a) und Emphysematikern (b). Der Atemgrenzwert (×) bei den Asthmatikern nähert sich umsomehr dem theoretischen Normwert, je höher die Catecholaminausscheidung ist. Bei den Emphysematikern zeigt sich ein umgekehrtes Verhalten von Atemgrenzwert (×) und Vitalkapazität (●).

IV. Diskussion der Ergebnisse

a. Gesunde Versuchspersonen

Die Catecholaminausscheidung gesunder Individuen unterliegt starken physiologischen Schwankungen. Geringe Muskelarbeit [22,34], psychische Faktoren wie Aufregung und Angst [23,44], eine Verlegung der Körperachse von der horizontalen in die vertikale Lage und andere Einflüsse [38,77] können bereits eine erhöhte Ausscheidung bewirken. Da die meisten der Versuchspersonen leichte Bettruhe einhielten und nur geringe Muskelarbeit leisteten, wurde eine gewisse Einheitlichkeit des Materials gewährleistet. Die mit der vorliegenden Methodik erzielten Normalwerte stimmen gut mit den Werten anderer Autoren überein. EULER und HELLNER [33,35] fanden bei Normalpersonen durchschnittlich 11,5 µg Adrenalin und 29 µg Noradrenalin, bzw. 4,3 µg Adrenalin und 22 µg Noradrenalin in einer späteren Arbeit. GOLDENBERG und Mitarb. [50] geben 11 - 41 µg "Noradrenalinäquivalente" (Gesamtcatecholamine ohne Differenzierung der Einzelsubstanzen) und BETTGE [9] 21 - 35 µg Noradrenalinäquivalente als tägliche Catecholaminausscheidung an. DRUJAN und Mitarb. [20] fanden 16 ± 1,1 µg Adrenalin und 54,9 ± 3,2 µg Noradrenalin je 24 Std. Die Normalwerte von PEKKARINEN und PITKÄNEN [71] liegen höher. Das Verhältnis Adrenalin zu Noradrenalin betrug in Übereinstimmung mit der Literatur etwa 1:3. Beim Säugling und Kleinkind ist das Verhältnis wesentlich zugunsten des

Noradrenalins verschoben [54,82]. Für die Ratte wird sogar ein Adrenalin - Noradrenalinverhältnis von 1:15 angegeben [65]. Bei gesunden Erwachsenen scheint nach den vorliegenden Ergebnissen weder die Höhe der Gesamtausscheidung noch das Adrenalin - Noradrenalinverhältnis vom Lebensalter abzuhängen. Auch signifikante geschlechtliche Unterschiede fehlten. Andere Autoren haben bereits darauf hingewiesen [20]. Dagegen soll beim Mann der Noradrenalinspiegel im Blutplasma etwas höher liegen als bei der Frau [79].

b. Hypertoniker

Die bei Hypertonikern gewonnenen Ergebnisse wurden nur zum Vergleich angeführt. HOLTZ und Mitarb.[58] haben als erste darauf hingewiesen, dass gewisse Formen dieser Erkrankung mit einer erhöhten Catecholaminausscheidung einhergehen. Andere Autoren konnten dies bestätigen [10, 33,36,49,50,60]. Wesentlich erhöhte Werte fanden sich jedoch nur bei einem kleinen Teil solcher Patienten. Auch bei der Mehrzahl der in dieser Versuchsreihe bearbeiteten Fälle war die Catecholaminausscheidung normal oder nur unwesentlich vermehrt. Deutlicher erhöhte Werte wurden bei einigen Patienten mit allgemeiner vegetativer Labilität und anfallsweisen Blutdrucksteigerungen gefunden, die klinisch zunächst an ein Phäochromozytom denken liessen. Das vorliegende Material war jedoch zu klein und nicht einheitlich genug, um die Aussonderung besonderer klinischer Gruppen zuzulassen.

c. Asthma bronchiale und Lungenemphysen

Bei den Asthmapatienten wurde eine sehr starke Erhöhung der Catecholaminausscheidung gefunden, die das zehnfache des Normalwertes gesunder Versuchspersonen betragen konnte, wenn ein akuter Asthmaanfall in die Sammelperiode fiel. Da stets der 24 Stunden-Harn untersucht wurde, wird der im Anfall produzierte Harn immer mit Harnportionen aus dem anfallfreien Intervall verdünnt. Die Catecholaminproduktion im eigentlichen Asthmaanfall dürfte daher das 50 - 100 fache der in Ruhe von Gesunden freigesetzten Catecholaminmengen erreichen.

Künstlich zugeführtes Adrenalin und Noradrenalin wirken nicht nur beim Asthmakranken (durch Beeinflussung der glatten Muskulatur) den bronchospastischen Obstruktionen entgegen, sondern führen auch bei Gesunden zu einer vom ph-Wert des Blutes unabhängigen Atmungssteigerung [12,81]. Man könnte sich daher vorstellen, dass die enorme Mehrproduktion der Catecholamine beim Asthmaanfall als Folge der körperlichen und psychischen Belastung im Sinne einer zweckmässigen Gegenregulation aufzufassen ist. Sie übersteigt wesentlich die bei anderen schweren Belastungen bekannten Ausscheidungsmengen.

Allerdings kommt die Catecholaminwirkung mit ihrer broncholytischen Wirkkomponente nur bei den reversiblen Bronchialspsmen der Asthmatiker zur Geltung. Hierfür spricht die Beobachtung, dass der Atemgrenzwert im allgemeinen bei den Asthmakranken umso höher gemessen wird, je mehr Catecholamine im Harn erscheinen, während die

irreversiblen Funktionseinbussen der Emphysematiker nicht mehr gebessert werden können. Hier ist die Catecholaminausscheidung im allgemeinen umso grösser, je stärker die Atemfunktionstests eingeschränkt sind. Dieses Verhalten würde einer unspezifischen, auf die ursächlichen Krankheitsvorgänge wirkungslosen Reaktion des sympathischen Nervensystems entsprechen, wie sie bei den eingangs erwähnten, ähnlich schweren Krankheitsbildern bekannt ist.

Eine derartige Erklärung müsste man auch allgemein für die Beurteilung der blutgasanalytischen Messwerte der Astmatiker und Emphysematiker annehmen. Bei beiden Krankheitsgruppen wurden umso schwerere blutgasanalytische Veränderungen angetroffen, je höher die Catecholaminausscheidung gefunden wurde.

Diese Beobachtung steht nicht im Widerspruch zu der bei hoher Catecholaminausscheidung gebesserten Ventilationsfähigkeit der Asthmatiker. Neben der broncholytischen Wirkung muss eine zweite Wirkkomponente der Sympathikusüberträgerstoffe, nämlich jene auf den kleinen Kreislauf, beobachtet werden. Als Folge von Adrenalin bzw. Arterenol sind eine Strömungszunehme im kleinen Kreislauf und tierexperimentell eine Oedemsklerose der Arteriolen und Praekapillaren in der Lungenstrombahn [66,81] festgestellt worden. Es wäre somit verständlich, dass für den Gasaustausch der broncholytische Catecholamineffekt wegen gleichzeitigen Veränderungen in der Lungenstrombahn

mit Verkürzung der Kontaktzeit und Erschwerung der Diffussion atemphysiologisch nutzlos bleibt.

V. Zusammenfassung

1. Es wird ein Verfahren zur quantitativen, fluorimetrischen Bestimmung der Catecholamine im Harn beschrieben. Die Substanzen werden an einen Ionenaustauscher adsorbiert und im Eluat der Austauschersäule direkt bestimmt. Die Verlustquote ist dabei mit 10% besonders niedrig. Die Fehlerbreite der Bestimmung ist wesentlich geringer als bei anderen Verfahren.

2. Bei 25 gesunden Versuchspersonen wurde die Adrenalin- und Noradrenalinmenge im 24 Stunden-Harn bestimmt.

3. Zum Vergleich werden die Werte von 18 Patienten mit Hypertonie mitgeteilt. In Übereinstimmung mit der Literatur wurde nur bei einem kleinen Teil der untersuchten Patienten eine stärker erhöhte Catecholaminausscheidung gefunden.

4. Bei 23 Patienten mit respiratorischer Insuffizienz infolge Asthma bronchiale oder chronisch asthmoider Bronchitis wurde eine deutlich erhöhte Ausscheidung von Adrenalin und Noradrenalin im Harn gefunden. Bei akuten Asthmaanfällen während der Harnsammelperiode konnte die Catecholaminausscheidung das 1o-fache des Normalwertes betragen.

5. Die Emphysempatienten zeigten gegenüber Normalpersonen nur mässig erhöhte Catecholaminwerte, meist in Abhängigkeit vom Grad der Einschränkung der Ventilationsfähigkeit.

6. Die Frage, ob die Mehrausscheidung der Catecholamine bei Asthma bronchiale als zweckmässige hormonale Gegenregulation aufzufassen ist oder ob es sich nur um einen unspezifischen, durch die allgemeine körperliche und psychische Belastung hervorgerufenen Effekt handelt, wird diskutiert.

Ich danke Herrn Dozent Dr.H.G. Knauff für die Überlassung des Themas und die Anregung zu dieser Arbeit, sowie für alle Hilfe bei ihrer Durchführung.

VI. Literaturverzeichnis

1 ARMSTRONG, M.D., A. McMILLAN and K.N.F.SHAW: 3-methoxy-4hydroxy-d-mandelic-acid, a urinary metabolite of norepinephrine. Biochim. biophys. Acta 25 422 (1957)

2 ASTRUP, P.: Erkennung der Störungen des Säure/Basen-Stoffwechsels und ihre klinische Bedeutung. Klin. Wschr.35, 749 (1957)

3 ASTRUP, P., R.F.WOOLMER and J.PARKINSON: A symposion on ph and blood measurement. D. and A.Churchill 1959 (London)

4 AXELROD, J.: O-methylation of epinephrine and other catechols in vitro and in vivo. Science 126, 400 (1957)

5 AXELROD, J., J.K.INSCOE, S.SMOK and B.WITKOP: O-methylation, a principal pathway for the metabolism of epinephrine and norepinephrine in the rat. Biochim. biophys. Acta 27,210 (1958)

6 BARTELS, H., E.BÜCHERL, C.W. HERTZ, G. RODEWALD und M. SCHWAB: Lungenfunktionsprüfungen. Springer 1959

7 BENZINGER, Th.: Untersuchungen über die Atmung und den Gaswechsel, insbesondere bei Sauerstoffmangel und Unterdruck, mit fortlaufend unmittelbar aufzeichnenden Methoden. Ergebn. Physiol. 40,1 (1938)

8 BERTLER, A., A. CARLSSON and E. ROSENGREN: A method for the fluorimetric determination of andrenaline and noradrenaline in tissues. Acta physiol. scand. 44 273 (1958)

9 BETTGE, S.: Untersuchungen über den Nachweis der sympathikomimetischen Hormone im Blut und Urin des Menschen.
Z. Kreisl.-Forsch. 49, 534 (1960)

10 BETTGE, S: Untersuchungen über die Urinausscheidung der sympathikomemetischen Hormone bei Hypertonikern.
Z. Kreisl.-Forsch. 49, 543 (1960)

11 BIRKE, G., H. DUNÉR, S.O. LILJEDAHL, B.PERNOW, L.O. PLANTIN and L. TROELL: Histamine, catecholamines and adrenocortical steroids in burns. Acta chir. scand. 114, 87 (1957)

12 BRADLEY, R.D., P. GASKELL, W.W. HOLLAND, G. de j. LEE and I.M. YOUNG: The acid base changes in arterial blood during adrenaline hyperpnoea in man. J. Physiol. 124, 213 (1954)

13 BURN, G.P. and E.O. FIELD: A colorimetric method for the diagnosis of pheochromocytoma. Brit.med.J. 1956 II, 1152

14 CARLSSON, A., and B. WALDECK: A fluorimetric method for the determination of dopamine. Acta physiol. scand. 44,293 (1958)

15 COMENS, P., H.M. PERRY jr. and H.A. SCHROEDER: Evaluation of bioassay for urinary catecholamines with strips of rabbit aorta. J. Lab. clin. Med. 55, 748 (1960)

16 COMROE, J.H., R.E. FORSTER, A.B. DUBOIS, W.A. BRISCOE and E. CARLSEN: The lung. Chikago: Year Book Publ. 1959

17 CRAWFORD, T.B.B. and W. LAW: Method for the estimation of adrenaline and noradrenaline in urine. J. of Pharm. 10, 179 (1958)

18 CRAWFORD, T.B.B. and A.S. OUTSCHOORN: The quantitative separation of adrenaline and noradrenaline in biological fluids and tissue extracts. Brit. J. Pharmacol. 6, 8 (1951)

19 DENGLER, H., H. KLEMM und G. REICHEL: Die Catecholaminausscheidung bei Infektionskrankheiten. Klin. Wschr. 15, 798 (1959)

20 DRUJAN, B.D., T.L. SOURKES, D.S. LAYNE and G. MURPHY: The differential determination of catecholamines in urine. Canad. J. Biochem. 37, 1153 (1959)

21 EHRLÉN, I.: Fluorimetric determination of adrenaline. Farm. Rev. (Stockh.) 47, 321 (1948)

22 ELMADJIAN, F.,J.M. HOPE and E.T. LAMSOW: Excretion of epinephrine and norepinephrine in various emotional states. J. clin. Endecrin. 5, 608 (1957)

23 ELMADJIAN, F.,E.T. LAMSON and R. NERI: Excretion of adrenaline and noradrenaline in human subjects. J. clin. Endocrin. 16, 222 (1956)

24 ENGEL, A. and U.S.v.EULER: Diagnostic value of increased urinary output of noradrenaline and adrenaline in pheochromocytoma. Lancet 1950 II, 387

25 EULER, U.S.v.: A specific sympathicomimetic ergone in adrenergic nerve fibres (sympathin) and its relation to adrenaline and noradrenaline. Acta physiol. scand. 12, 73 (1946)

26 EULER, U.S.v.: Preparation, purification and evaluation of noradrenaline and adrenaline in organe extracts. Arch. int. Pharmacodyn. 77, 477 (1948)

27 EULER, U.S.v.: Noradrenaline. Chemistry, physiology, pharmacology and clinical aspects. Springfield III. Charles C.Thomas 1956

28 EULER, U.S.v. and I.FLODING: A fluorimetric micromethod for differntial estimation of adrenaline and noradrenaline. Acta physiol. scand. 33, suppl. 118, 45 (1955)

29 EULER, U.S.v. and I.FLODING: Fluorimetric estimation of adrenaline and noradrenaline in urine. Differential estimation of adrenaline. Acta physiol. scand. 33, suppl. 118, 57 (1955)

30 EULER, U.S.v. and I.FLODING: Diagnosis of pheochromocytoma by fluorimetric estimation of adrenaline and noradrenaline in urine. Scand. J. clin. Lab. Invest. 8, 288 (1956)

31 EULER, U.S.v., C.FRANKSSON and J.HELLSTRÖM: Adrenaline and noradrenaline output in urine after unilateral and bilateral adrenalectomy in man. Acta physiol. scand. 31, 1 (1954)

32 EULER, U.S.v. and U.HAMBERG: Colorimetric estimation of noradrenaline in the presence of adrenaline. Science 110, 561 (1949)

33 EULER, U.S.v., and S.HELLNER: Excretion of noradrenaline, adrenaline and hydroxytyramine in urine. Acta physiol. scand. 22, 161 (1951)

34 EULER, U.S.v. and S. HELLNER: Excretion of adrenaline and noradrenaline in muscular work. Acta physiol. scand. 26, 183 (1952)

35 EULER, U.S.v., S.HELLNER-BJÖRKMANN and J. ORWÈN: Diurnal variations in the excretion of free and conjugated noradrenaline and adrenaline in urine from healthy subjects. Acta physiol. scand. 33, suppl. 118, 10 (1955)

36 EULER, U.S.v., S.HELLNER and A. PURKHOLD: Excretion of noradrenaline in urine in hypertension. Scand. J. clin. Lab. Invest. 6, 54 (1951)

37 EULER, U.S.v. and R. LUFT: Noradrenaline output in urine after infusion in man. Brit. J.Pharmacol. 6, 286 (1951)

38 EULER, U.S.v., R. LUFT and P. SUNDIN: The urinary excretion of noradrenaline and adrenaline in healthy subjects during recumbancy and standing. Acta physiol. scand. 34, 169 (1955)

39 EULER, U.S.v. and G. STRÖM: Present status of diagnosis and treatment of pheochromocytoma. Cirul.15, 5 (1957)

40 EWER, R.W., J. ARKINS, B. HEFFERMANN and E. LENNON: Increased urinary excretion of catechol amines in the absence of known chromaffin tumors. J. clin. Endocrin. Metabolism 9, 1037 (1959)

41 FORSSMANN, O., G. HANSSON and C.C. JENSEN: The adrenal function in coronary thrombosis. Acta med. scand. 142, 441 (1952)

42 FRUHMANN, G.: Die ergospirographische Lungenfunktionsprüfung in der klinischen Diagnostik und für die Begutachtung. Münchn. med. Wschr. 102, 668 (1960)

43 FRUHMANN G., H. BLÖMER und P. KOLB: Primäre alveoläre Hypoventilation infolge einer Funktionsstörung des Atemzentrums unbekannter Genese. Klin. Wschr.39, 618 (1961)

44 FUNKENSTEIN, D., M. GREENBLATT and H.C. SOLOMON: Norepinephrine-like and epinephrine-like substances in psychotic and psychoneurotic patients. Am. J. Psychiat. 108, 652 (1952)

45 GADDUM, J.H. and F. LEMBECK: The assay of substances from adrenal medulla. Brit. J. Pharmacol. 4, 401 (1949)

46 GADDUM, J.H., W.S. PEART and M. VOGT: The estimation of adrenaline and allied substances in blood. J. Physiol. (Lond.) 108, 467 (1949)

47 GITLOW, S.E., M. MENDLOWITZ, S. KHASSIS, G. COHEN and J. SHA: The diagnosis of pheochromocytoma by determination of urinary 3-methoxy-4hydroxy-mandelic acid. J. chlin. Invest. 39, 221 (1960)

48 GLAVIANO, V., N. BASS and F. NYKIEL: Adrenal medullary secretion of epinephrine and norepinephrine in dogs subjected on hemorrhagic hypotension. Circ. res. 8, 564 (1960)

49 GOLDENBERG, M. and M.M. RAPPORT: Norepinephrine in human urine (Addison's disease, essential hypertension, pheochromocytoma). J. clin. Invest. 30, 641 (1951)

50 GOLDENBERG, M., I. SERLIN, Th. EDWARDS and M.M. RAPPORT: Chemical screening methods for the diagnosis of pheochromocytoma. Am. J. Med. 16, 310 (1954)

51 GOLDSTEIN, M., A.J. FRIEDHOFF and G. SANDLER: The relative metabolic rates of norepinephrine-7-H^3 and epinephrine-1-C^{14}. Experentia (Basel) 16, 211 (1960)

52 GOODALL, McC., N. KIRSHNER and L. ROSEN: Metabolism of noradrenaline in the human. J. clin. Invest. 38, 707 (1959)

53 GOODALL, McC. and M. LONG: Effect of w hole-body x-irradiation on the adrenal medulla and the hormones adrenaline and noradrenaline. Am. J. Physiol. 197, 6 (1959)

54 GREENBERG, R.E. and L.I. GARDNER: The excretion of free catecholamines by newborn infants. J. clin. Endocrin. 20, 1207 (1960)

55 GRIFFITS, W.J. and S.J. COLLINSON: The estimation of noradrenaline in urine and its excretion in normal and hypertensive subjects. J. clin. Path. 10, 120 (1957)

56 HOCHULI, E.: Adrenalin- und Noradrenalinbestimmungen im Blutplasma bei schweren Praeeklampsien und essentiellen Hypertonien. Klin. Wschr. 22, 1196 (1959)

57 HOCHULI, E.: Adrenalin- und Noradrenalinbestimmungen im Blutplasma in der Schwangerschaft, unter der Geburt und bei Schwangerschaftstoxikose. Geburtsh. u. Frauenheilk. 20, 835 (1960)

58 HOLTZ, P., K. CREDNER, F. DRENKHAN, G. KRONEBERG und E. KÜNZELMANN: Dopadecarboxylase, Renin und renale Hypertonie. Naunyn-Schmiedeberg's Arch. exp. Path. Pharmak. 204, 244 (1947)

59 HOLTZ, P., K. CREDNER u. G. KRONEBERG: Über das sympathomimetische pressorische Prinzip des Harns (Urosympathin). Naunyn-Schmiedeberg's Arch. exp. Path. Pharmak. 204, 228 (1947)

60 HOOBLER, S.W., A. AGREST and R.J. WARZYNSKI: Biochemical determination of blood and urine catecholamines as a measure of sympathoadrenal activity in hypertension. J. clin. Invest. 33, 943 (1954)

61 KÄRKI, N.T.: The urinary excretion of noradrenaline and adrenaline in different age groups, its diurnal variation and the effect of muscular work on it. Acta physiol. scand. 39, supp. 132 (1956)

62 KIRSHNER, N., McC. GOODALL and L. ROSEN: Metabolism of dl-adrenaline-2-C^{14} in the human. Proc. Soc. exp. Biol. (N.Y.) 98, 627 (1958)

63 KNAUFF, H.G. u. P. SCHABERT: Zur quantitativen Aminosäurebestimmung in Körperflüssigkeiten und Organextrakten nach Elutionschromatographie an Ionenaus-

tauschersäulen mit automatischer Registrierung der Ergebnisse. Klin. Wschr. 38, 1206 (1960)

64 LA BROSSE, E.H., J. AXELROD and S.S. KETY: O-Methylation, the principal route of metabolism of epinephrine in man. Science 128, 593 (1958)

65 LE BLANC, J.A. and G. NADEAU: Urinary excretion of adrenaline and noradrenaline in normal and cold-adapted animals. Canad. J. Biochem. 39, 215 (1961)

66 LILIENTHAL, J.L. jr. and R.L. RILEY: Diseases of the respiratory system. Circulation through the lung and diffusion of gases. Ann. Rev. Med. 5, 237 (1954)

67 LUND, A.: Fluorimetric d etermination of adrenaline in blood. Acta pharmacol. scand. (Kbh.) 5, 75 (1949)-- The chemical constitution of adrenolutine (the fluorescent product of adrenaline). Acta pharmacol. scand. (Kbh.) 5, 121 (1949) ---Fluorimetric determination of adrenaline in blood. A new sensitive and specific method. Acta pharmacol. scand. (Kbh.) 5, 231 (1949)

68 LUND, A.: Simultaneous fluorimetric determination of adrenaline and noradrenaline in blood. Acta pharmacol. scand. (Kbh.) 6, 137 (1950)

69 NATELSON, S., J.K. LUGOVOY and J.B. PINCUS: A new fluorimetric method for the determination of epinephrine. Arch. Biochem. 23, 157 (1949)

70 NUZUM, F.R. and F. BISCHOFF: The urinary output of catechol derivatives including adrenaline in normal individuals, essential hypertension and in myocardial infarction. Circul. 7, 96 (1953)

71 PEKKARINEN, A. and M.E. PITKÄNEN: Noradrenaline and adrenaline in the urine. I. Their chemical determination. Scand. J. clin. Lab. Invest. 7, 1 (1955) -- Noradrenaline and adrenaline in the urine. II. Their excretion in certain normal and pathological conditions. Scand. J. clin. Lab. Invest. 7, 8 (1955)

72 PITKÄNEN, M.E.: Studies on the determination and excretion of adrenaline and noradrenaline in the

urine. Acta physiol. scand. 38, suppl. 129 (1956)

73 RAAB, W. and W. GIGEE: Total urinary catechol excretion in cardiovascular and other clinical conditions. Circul. 9, 592 (1954)

74 RESNICK, C. and F. ELMADJIAN: Nature of metabolites of epinephrine containing isotopic carbon. Fed. Proc. 16, 462 (1957)

75 SOURKES, T.L. and B.D. DRUJAN: A routine procedure for the determination of catecholamines in urine and tissues. Canad. J. Biochem. 35, 711 (1957)

76 STUDNITZ, W.v. and A. HANSON: determination of 3-methoxy-4hydroxymandelic acid in urine by highvoltage paper electrophoresis. Scand. J. clin. Lab. Invest. 11, 101 (1959)

77 SUNDIN, I.: The effect of body posture on the urinary excretion excretion of adrenaline and noradrenaline. Acta med. scand. 161, suppl.336(1958)

78 WELL-MALHERBE, H. and A.D. BONE: The chemical estimation of adrenaline-like substances. Biochem. J. 51, 311 (1952)

79 WELL-MALHERBE, H. and A.D. BONE: The adrenergic amines of human blood. Lancet 1953 I, 974

80 WELL-MALHERBE, H. and A.D. BONE: Fluorimetric estimation of adrenaline and noradrenaline in plasma. Biochem. J. 67, 65 (1957)

81 WHELAN, R.F. and I.M.YOUNG: The effect of adrenaline and noradrenaline infusions on respiration im man. Brit. J. Pharmacol. 8, 98 (1953)

82 ZEISEL, H. u. H.J. KUSCHKE: Die Catecholamine Adrenalin und Noradrenalin im Harn des Kindes. Klin. Wschr. 37, 1168 (1959)

Lebenslauf
==========

Am 14. Juni 1937 wurde ich als 4. Kind des Kaufmanns Heinrich Verbeek und seiner Ehefrau Elli, geb. Kleinwort, in Zittau geboren. Von 1943 bis 1947 besuchte ich die Volksschule in Herrnhut und in Boll. 1947 trat ich in das Mörike-Gymnasium in Göppingen ein und bestand 1955 am Hans-Baldung-Gymnasium in Schwäbisch Gmünd die Reifeprüfung.

Danach begann ich in Tübingen mein Medizinstudium und legte dort nach dem Sommersemester 1957 die ärztliche Vorprüfung mit der Note "sehr gut" ab. Ich studierte danach je ein Semester an der Freien Universität Berlin und an der Universität Hamburg. Im Wintersemester 1958 kam ich an die Ludwig-Maximilian-Universität München und begann im Januar 1959 mit den Versuchen zu der vorgelegten Arbeit. Im Dezember 196o bestand ich in München die ärztliche Prüfung mit der Note "sehr gut".

Anschliessend arbeitete ich 6 Monate als Medizinalassistentin an dem Städtischen Kinderkrankenhaus München-Schwabing und 5 Monate auf der Chirurgischen Abteilung des Kreiskrankenhauses Welzheim. Zur Zeit bin ich auf der Internen Abteilung des Kreiskrankenhauses St. Ludwig in Schwäbisch Gmünd tätig.